

肝臓内科レター

19

発行：飯塚病院肝臓内科 発行日：2016年8月8日

Tel.0948-22-3800 〒820-8505 福岡県飯塚市芳雄町3-83 <http://aih-net.com>

「肝臓内科レター第19号」発行にあたって

飯塚病院肝臓内科 部長 本村 健太

残暑お見舞い申し上げます。先生方には平素より大変お世話になっております。今回は、前号で述べた、肝細胞癌に対する肝動脈化学塞栓療法（TACE）について、7月1～2日に開催された第52回日本肝癌研究会で情報収集した内容による補足・修正と、新規治療である薬剤溶出性ビーズ（Drug eluting beads）を使用したTACEを施行した自験例を提示させていただきます。本来は、ポート埋め込み下での肝持続動注化学療法について触れる予定でしたが、肝癌研究会のまとめによる分量が増えてしまったため、予定を変更させていただきました。次号にもご期待いただけたらと思います。

TACEは姑息的治療か—肝癌研究会の報告の前に

診断・治療法が進歩してきましたが、肝細胞癌は未だに最も予後不良の癌種の一つです。患者さんの予後を改善するためには、可能な限り根治的治療を正確に行うことが最も重要で、次が肝炎治療などによる再発予防となります。このような観点から、内科も外科も根治的治療の技術を磨くことに主眼を置いてきました。そのような中で、姑息的治療という位置づけであった血管造影下での動注療法・塞栓療法に関しては、飯塚病院では基本的に画像診療科に血管造影を依頼している事もあり、われわれの意識の中での重要度がやや低く、血管造影関連に関しては積極的に演題を聞きに行くことがありませんでした。

前号で「TACEは長所が多く有効ですが、やはり姑息的治療です」と書きましたが、今回、TACEに関する演題を数多く聞いて、認識を新たにしたい点があつたので紹介したいと思います。その前に、いくつかの用語の解説をさせていただきます。

cTACE (conventional TACE) : 直訳どおり「従来の肝動脈化学塞栓療法」。前号で紹介した抗がん剤とリピオドールを混和して動注した上でゼラチンスポンジなどで塞栓する治療。

DEB (Drug eluting beads : 薬剤溶出性ビーズ) -TACE : 抗癌剤を染み込ませた血管塞栓効果のある球状物質（ゼラチンスポンジなどに比べ径が細かく均一）による肝動脈化学塞栓療法。欧米では切除不能肝癌に対して10年前から使用されていた。2014年2月国内販売開始。

Up to 7 criteria (7まで基準) : 最大腫瘍径 (cm) と個数の計が7まで、という総腫瘍量・進行度の目安でいろいろな治療の適応基準として使用され始めています。例えば、肝癌の新しい肝移植適応基準の候補の一つです (Lancet Oncol 10 : 35-43 2009)。ちなみに現在の肝癌の肝移植適応はミラノ基準（単発5cm以下もしくは最大径3cm以下3個以内）です。

胆管細胞癌 (cholangiocellular carcinoma ; CCC) : 原発性肝癌の3～5%を占め肝細胞癌より予後不良。肝細胞癌との混合型肝癌の存在、肝細胞・胆管細胞の双方に分化する肝前駆細胞は胆管系の形質とされるサイトケラチン (CK) 19が陽性 (Histopathology 49 : 138-51 2006)、CK19陽性の肝細胞癌は予後不良 (Am J Pathol 149 : 1167-75 1996)、等が知られ、胆管由来ではなく肝細胞癌と同じ幹細胞 (stem cell) 起源の腫瘍ではないかと言

われ始めています。

肉腫瘍変化 (sarcomatous change) : TACE や RFA などの治療後に、生き残った癌細胞に稀に生じる表現型の変化 (間葉系細胞である平滑筋のような紡錘型細胞などが出現)。急速に進行し予後は極めて不良です。ごく稀に、治療歴がない症例に生じていることがあります。

HAIC (Hepatic Arterial Injection Chemotherapy=肝動注化学療法) : ①毎回血管造影を行って one shot で抗がん剤を動注するか、②カテーテルとリザーバー (ポート) を埋め込みシスプラチン動注かインターフェロン皮下注と 5FU の持続動注を組み合わせた持続肝動注化学療法の 2 つがありますが、どちらかと言うと②を指していることが多いようです。

CR (Complete remission : 著効)、**PR (Partial remission : 有効)** : RECIST (固形癌の治療効果判定の評価法) で使用される癌治療の効果判定用語。日本では「肝癌治療直接効果判定基準」(RECICL) が、専用の評価法として工夫されています。2015 年版は少し煩雑なので 2009 年版を掲載します。

(肝臓 51 巻 5 号 261-266 2010)

治療効果	腫瘍治療効果(3ヶ月後、6ヶ月後(参考))
CR(著効)	腫瘍壊死効果100%または腫瘍縮小率100%
PR(有効)	腫瘍壊死効果50%以上、100%未満 または腫瘍縮小率50%以上、100%未満
SD(不変)	PR, PD 以外の効果
PD(進行)	壊死効果にかかわらず、腫瘍が25%以上増大

「cTACE」は「CR」(著効：根治に近い効果)を狙う治療。「DEB-TACE」は姑息的治療

以下は私が見聞した肝動脈化学塞栓療法 (TACE) に関する演題の要旨と感想です。

① **cTACE** は、診断支援ソフトも使用し腫瘍の栄養動脈を検索し、複数の血管でも各々超選択的にカテーテルを進め、動脈→腫瘍→門脈が描出されるまで抗がん剤+リピオドール混和液を注入して塞栓する (福井県済生会 宮山史郎先生)。この手法 (superselective cTACE) で 5cm 以下の血流に富む腫瘍は 30~60% で **CR** にできる (J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2010 ; 17 : 407-9) (国立がん研究センター 荒井保朗先生)。

門脈が造影されるまで動注し塞栓すると、肝梗塞を生じて発熱・疼痛・肝障害が強くなるため、通常は門脈が造影される前に塞栓しますが、そこをあえて狙うわけ。我々は根治を諦めて TACE を選ぶので、「CR を狙う」ではなく「CR を願う」でした。cTACE についての認識を改める必要がありますが、技術的難易度がかなり高いのが難点です。

② **DEB (薬剤溶出性ビーズ) TACE** は、5cm 以上、肝予備能不良例、両葉多発例などが良い適応。cTACE と比べると DEB-TACE はより姑息的 (国立がん研究センター 荒井先生)。DEB-TACE はリピオドールを使用した cTACE に比べて、正常肝に与えるダメージが少なく、治療後肝障害や塞栓後症候群 (発熱、腹痛等) が軽微なのだそう。

③ **Up to 7** で肝予備能が比較的良好 (Child Pugh Score 7 点以内) で、RFA を追加しないのであれば根治的 **cTACE** (武蔵野赤十字病院 泉並木先生)。TACE が根治的でないと、残存腫瘍は胆管細胞癌化、肉腫瘍変化が一定の割合で起こり、不応の原因になる。少なくとも 3 回目までの TACE で画像上 CR に持ち込めるようにすべき。画像上 CR が得られることが長期生存には必須の条件 (前出の宮山先生)。

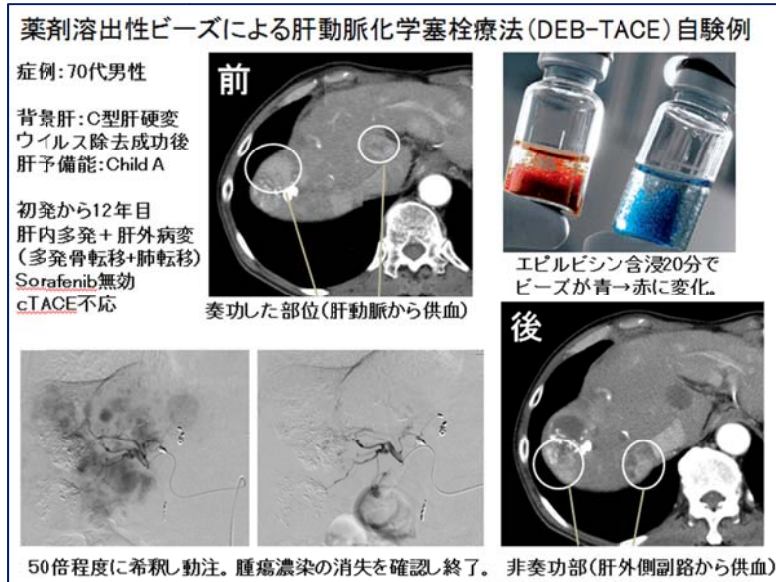
前号でも触れましたが、やはり漫然と中途半端な TACE を続けてはいけません。

④ 新規の「マイクロバルーン閉塞下 TACE」は、動脈のバルーン閉塞で腫瘍内圧が下がり抗がん剤を選択的に引き込む効果がありますが、抗がん剤の注入に時間がかかり、動脈を傷めやすいという欠点が複数施設から述べられ、正直なところ期待はずれのようなようです。

薬剤溶出性ビーズ (DEB : Drug Eluting beads) による肝動脈化学塞栓療法 (DEB-TACE)

肝癌研究会後に飯塚病院での1例目のDEB-TACEを施行しました。病歴が長く、過去に移植以外のほぼすべての肝癌治療（切除、持続動注化学療法、ラジオ波凝固療法、cTACE、分枝標的治療薬ソラフェニブ一次号で触れる予定、放射線治療、新規抗癌剤の治験）を受けた履歴がある方で、肝内病変については、cTACE不応になってい

ました。当初100~300 μ mの小さいサイズの「DCビーズ (エーザイ)」を2V使用し、1Vあたり50mgのエピルピシンを含浸（荷電で吸着）させカテーテルから動注しましたが、腫瘍量がかなり大きく、なかなか腫瘍濃染が消失せず、3Vめに300~500 μ mの中間サイズのビーズを流したところ動脈血流が滞留しました。写真には出していないですが、その後の造影でVascular lakeと呼ばれる脆弱な腫瘍内動脈破綻所見（腫瘍破裂の高リスク所見）が見られ、ゼラチンスポンジの塞栓を追加し腫瘍濃染の消失を確認して終了しています。治療前後のCTを比較すると、ビーズが到達した腫瘍は血流が消失し壊



死しているのがわかります。

DEB-TACEではリピオドールを使用しないため治療後の肝障害や塞栓後症候群が軽微というのは本当で、この患者さんは、軽度の上腹部痛と38 $^{\circ}$ C超の発熱が治療2日後から1週間持続しましたが、全身状態や食思、肝機能は、従来のcTACEで厳しく治療した患者さんと比べると、印象的に思えるくらい良好に保たれ治療後10日で自宅退院となりました。全身状態、肝予備能への影響が軽微というのは余裕がない患者さんには福音で、欧州のRCTでも肝予備能不良例では治療成績がcTACEより良いと報告されています (Cardiovasc Intervent Radiol 2010 ; 33 (1) : 41-52)。今回の症例での感触が良好であったこともあり、われわれも今後も症例を積み重ねて先生方にお知らせしたいと思います。

次号では、高度進行肝細胞癌に対する肝持続動注化学療法と分枝標的治療薬ソラフェニブなどの化学療法について述べたいと思います。

□外来スケジュール 受付時間 (○初診・●再診) 8:00~11:30

	月	火	水	木	金
本村 健太		●	●	●	
矢田 雅佳		○/●		○/●	●
千住 猛士	○/●	●			○/●
宮崎 将之	●		○/●		○ (隔週)
田中 紘介			●	●	○ (隔週)
増本 陽秀	●				●

※金曜日の新患は宮崎・田中が交代で担当します。